Prijevod i obrada: Almin Nezirević

LOKALNI ANESTETICI I NJIHOV UTICAJ NA ZDRAVLJE KOD LjUDI

Lokalna anestezija – anestetici ozbiljno udaraju na zdravlje ljudi

1) Lokalni anestetici izazivaju ozbiljne zdravstvene probleme

Prije 20-ak godina, tačnije 1993 godine Americka Agencija za Hranu i Lijekove (FDA) otkrila je da lokalni anestetici, lignocaine (xylocaine ili lidocaine) koji se najčešće koriste u stomatologiji, prelaze odnosno pretvaraju se unutar naseg tijela u oblik tzv. **2,6 dymetylaniline (dimetilanilina)**. Tačnije, u studijama na tkivima ljudi FDA je pronašla da 2/3 lidokaina prelazi u **ANILIN** unutar našeg tijela. Anilini su jedni od glavnih karcinogena (izazivača raka) pronađenih u duhanu. Sa samo jednom dozom (1 dentalni šut - injekcija) od 2% lidokaina, koliko se nalazi u injekcijama u lokalnom anestetiku, ova injektovana količina unutar tijela pređe u količinu anilina jednaku kao da pušite 94000 cigareta i to bez filtera! To znači da je jedna lokalna anestezija po količini anilina jednaka kao da pušite **20 cigareta bez filtera svaki dan u periodu od 13 godina!**

U jednom eksperimentu istraživači su našli 10% lidokaina u urinu nakon ubrizgavanje lokalne anestezije. I ovo je uzeto kao dokaz i znak da lidokain prolazi kroz tijelo nepromijenjen. Međutim ostaje pitanje gdje je ostalo (pohranjeno) 90% lidokaina koji nije izlučen?

Anilin je ugljeni katran, ugljena smola, supstanca čija karcinogenost biva vidljiva prvi put u 18 stoljeću kod čistača dimnjaka pri hjihovoj izloženosti ugljenoj cađi. Anilin moze uzrokovati **svaku vrstu raka** kod životinja, uključujući rak dojki, prostate, mozga, leukemiju, sarkom (rak vezivnog tkiva kao npr. kostiju, hrskavice, mišića, tetiva, žila, vlaknastih tkiva oko zglobova), i druge vrste raka i to u 99% slučajeva. Anilini također uzrokuju srčani udar, nuromišićne bolesti, astmu, centralne ili periferne povrede živca, demenciju (gubitak pamćenja), ozbiljne depresije, kriminalno ponašanje i suicid.

2) Rak (kancer) i anilini

Analize podataka Svjetske Zdravstvene Organizacije (WHO) pokazuju povezanost između pojave raka, i to naročito raka dojke i upotrebe lokalnih anestetika. Mi znamo da je stopa oboljelih od raka naglo odnosno enormno porasla u zadnjem stoljeću. Od rijetke bolesti do bolesti koja je vodeći uzrok smrti u razvijenom svijetu. Također znamo da se ovo desilo zajedno odnosno uporedno sa razvojem moderne stomatologije. Ovo bi mogao biti faktor koji je dosad bio mnogo previđen i zanemaren. Rak dojke se pojavljuje mnogo češće kod žena sa visokim ekonomskim

statusom. Ova populacija ima u prosjeku vise medicinske i dentalne njege, pa samim time i veću izloženost lokalnim anesteticima. U jednoj studiji pacijenata oboljelih od raka, kod svih je pronađeno da su prošli između 12 i 28 obimnih zubarskih procedura koje su uključivale lokalne anestetike.

Sljedeći dokazi mogu nam pokazati da su lokalni anestetici uzrok raka. Naime, postoji značajna razlika u stopi oboljelih od raka između stanovnika južne i sjeverne Kalifornije. Ljudi u sjevernoj Kaliforniji imaju veću stopu svih vrsta raka od onih u južnoj Kaliforniji. Ovo je zbog činjenice da 2/3 oralnih hirurga i hirurga u juznoj Kaliforniji koristi alternativnu tehniku anestezije, poznatu kao „Hubbel tehnika“, koja uključuje kisik, demerol i barbiturate umjesto lokalnih anestetika koji sadrže anilin.

Dr. Alfred Nickel oralni hirurg kaže: „Ovo može biti najznačajniji faktor smrtnosti od raka u Americi od 1930. godine.“ Dr. Alfred Nickel ovo izjavljuje nakon što je postalo poznato da lokalni anestetici sadrže anilin, zahtijevajući da svi lokalni anestetici nose naljepnicu upozorenja da izazivaju rak! Međutim trenutni proizvodi odnosno pakovanja lokalnih ansetetika ne moraju nositi ovu naljepnicu te je zbog toga većina zdravstvenog osoblja još uvijek potpuno nesvjesna opasnosti lokalnih anestetika.

Biennial izvještaj o izazivačima raka govori da lokalni anestetici zadovoljavaju, odnosno ispunjavanju kriterije da se stave na listu kao **“rauzmno očekivani ljudski karcinogen – izazivač raka”,** i FDA sada zahtijeva da se na pakovanja novih lokalnih anestetika stavi upozorenje “izaziva rak”. Međutim, zašto FDA ne zahtjeva i ne traži da se na sve lokalne anestetike stavi ovo upozorenje, a ne samo na nova pakovanja anestetika? Kada je Dr. Alfred Nickel kontaktirao FDA u vezi ovih upozoravajućih oznaka za rak na pakovanjima lokalnih anestetika, FDA je izjavila “FDA insistira tako, zato što nedostaju alternativni nekarcinogeni lokalni anestetici, pa regulacija ovih lijekova će zavisiti od razmatranja i uzimanja u ozbir rizika nasuport koristi.” Kako doktor ili zubar može donijeti tu odluku šta je korist a šta šteta, ako nije upoznat sa opasnostima lokalnih anestetika (nema naljepnice na pakovanju “može izazvati rak”). Većina doktora i zubara ne znaju ništa o ovoj opasnosti. Medicinske procedure i stomatologija mogu se izvoditi i mogu se podnijeti bez lokalnih anestetika. Koliko bi bilo bolje da zubari i doktori znaju za ove opasnosti, i da se pacijentu da izbor da primi ili ne primi lokalni anestetik koji može izazvati rak.

3) Sastav lokalnih anestetika

Osim lidokaina koji se u tijelu pretvara u kancerogeni anilin, ostali sastojcu lokalnih anestetika su:

a) Efinefrin (adrenalin) dodaje se zbog dužeg dejstva anestetika, a također sprečava obimno krvarenje tokom zahvata. Može spriječiti formiranje zdravog krvnog ugruška, vodeći ka suhoj rani, a dalje to može dovesti do nepotpunog i nepravilnog zarastanja i stvaranja kavitacija

(nepotpuno srastanje kosti nakon vađenja zuba). Ukoliko se ubrizga direktno u krvni sud može izazvati gubitak svijesti i srčani tremor.

b) Konzervansi (prezervativi) kao što su sulfiti, neki ljudi su alergični na njih, mogu dovesti do anafilaktičkog šoka.

Lokalne anestetike treba koristiti samo kada je to krajnje neophodno i u minimalnim dozama.

Toksičnost anilina

Spojevi anilina su vrlo dobro dokumentovani ljudski otrovi, u klasi ljudskih karcinogena i neurotoksina. Najefektivniji način da dospiju u tijelo je putem injekcije u krvotok. To je upravo ono što se dešava prilikom primanja lokalnih anestetika.

Simptomi trovanja anilinom gutanjem 1 grama oralno razvijaju se postupno a to uključuje: metemoglobinemija (željezo u krvi gubi sposobnost vezivanja kisika -oksigena, što dovodi do nedostaka oksigena koji krv prenosi tijelom – veoma opasno stanje), zatim, glavobolja, srčane aritmije, pad krvnog pritiska, konvulzije (grčenje i napadi tijela), slabost mišića, polineuritis (upala perifernih živaca), parestezija (poremećaj osjetila, trnci), vrtoglavica, stomačni poremećaji. U obliku hidroksianilina izaziva alergije kod ljudi.

Eksperimenti na životinjama pokazuju neurotoksičnost nitrobenzenskih spojeva i to: gubitak desnih refleksa, tremor, paraliza, koma, nistagmus (nekontrolirano trzanje odnosno poigravanje očima), opistotonus (spazam mišića vrata - ukočenost). Ozbiljnu zabrinutost predstavljaju implikacije da kod ljudi postoji mogućnost anilinskog derivata lidokaina – 2,6 dimetilanilina da lahko prođe do moždanog tkiva i obimno izmijeni neuroćelijsku strukturu.

Godine 1915, dva japanska doktora namjerno su proizveli maligne epitelne tumore aplikacijom ugljenog katrana (anilina) u uši kunića (zečeva).

1922. godine, dr. Passey je proizveo maligni rast tumora bojenjem kože miševa sa ugljenim katranom (tačnije ekstraktom katrana). Male doze i kratka izloženost tzv. 2-naftalaminu su veoma opasni za ljude. Tumori su se pojavili od boja ugljenog katrana u periodu od 3 do 36 godina poslije izlaganja.

1905.g Einhurn je razvio lokalni anestetik, novokain od anilin homologa – hidroksilanilina.

Biohemija lokanih anestetika

Kod postojećih kliničkih anestetika, onih koji su u upotrebi, zna se da oni prelaze u tijelu u alkohol i anilinske derivate (2,6 dimetilanilin, orto – toludin i hidroksilanilin). Može se očekivati oštećenje nurona, intracelularno genetsko oštećenje. Rak je jedan od odgovora ovih genetskih oštećenja. Ekstra ćelijski metabolizam lokalnih anestetika uključuje jetrenu i serumsku izmjenu anestetika u anilinske derivate. Injektovani lidokain nađen je u formi 2,6 dimetilanilina u krvi.

Metabolička konverzija lokalne anestezije

Dr. Shimkin je u pisanju recenzije historije hemijske kancerogeneze 1967. godine, otkrio, da ako metabolička konverzija farmakoloških anilinskih derivata u njihove anilinske homologe (slična jedinjenja) je jasno prikazana, onda se ovi spojevi više ne mogu smatrati sigurnim za upotrebu. Jednom pripojeni u njihov oblik lokalnih anestetika anilini su se smatrali u ovom obliku bezopasni, prelazeći u benigne spojeve sa minimalnim popratnim pojavama. I tako se koriste slobodno u medicini i stomatologiji širom svijeta.

Prodaja lokalnih anestetika godišnje u Americi donese profit od **500 miliona dolara**! Ali, teorija da se molekule lokalnih anestetika uvijek izbacuju iz tijela čitave odnosno netaknute nema podršku u naučnoj literaturi. Ova teorija se očigledno temelji na **garancijama farmaceutskih kompanija** koje proizvode lokalne anestetike, kao i na studijama koje pokazuju da se 10% injektovanog anestetika izluči putem urina, dok sudbina ostatka 90% lokalnog anestetika ostaje nepoznata odnosno neodređena.

1972 godine Keenaghan i Boyese su identifikovali 2,6 dimetilanilin kao metabolit u urinu pacova, pasa i ljudi koji su uzimali lidokain oralno, i ovo je dokaz metaboličke konverzije lidokaina u anilinske derivate pri izlucivanju iz tijela. Otkrića ove studije su još uvijek siroko ignorisana odnosno odbačena od strane medicinske i zubarske zajednice.

Dr. Alfred Nickel, oralni hirurg, donosi sljedeće informacije o kanceru: "Svi lokalni anestetici koji su trenutno odobreni za upotrebu u Americi, i u svijetu, (a to su lidocaine, mepivacaine, bupivacaine, procaine i drugi) se razbijaju i prelaze u ljudskom tijelu u aniline. Dr. Alfred Nickel je u studiji 1971. godine otkrio metaboličku konverziju lidokaina i prilokaina na molekularnom sistemu kod goveda. Konverzija je utvrđena također i 20ak godina kasnije. Naime, 1994. godine pokazana je direktna evidencija metaboličke konverzije lokalnih anestetika od strane FDA. Kada je lidokain inkubiran osnosno ubačen sa svježim komadom ljudske jetre, kroz 4 sata, 67% lidokaina je prešlo u anilin jedinjenja, odnosno u 2,6 dimetilanilin, utvrđeni životinjski i vjerovatno ljudski karcinogen, izazivač raka.

Druga studija, koja je objavljena, pokazala je značajno povećanje 2,6 dimetilanilina u krvi pacijenata koji su primili lidokain u klinikama pri tretmanu srčanih problema. FDA je donijela odredbu za dermatološke kreme koje sadrže lidokain i prilokain da se stavi naljepnica na kreme sa upozorenjem „ karcinogeno kod

životinja.“ Utvrđeni tumori kod životinja su: hepatokarcinom, hemangiosarkoma, sarkom više organa, papiloma mokraćne bešike, fibrosarkoma, rak mezotelioma, tumori i otoci grudi i grudnih žlijezda.

Maksimalna dnevna izloženost na duži vremenski period anilinskim spojevima kroz kožu i pluža je 10mg (deset miligrama) po kubnom metru (10mg/m3). Maksimalna dnevna izloženost, za kraći vremenski period je 20mg po kubnom metru (20mg/m3), i to je prihvatljiva doza. Pri svakodnevnim, rutinskim kliničkim upotrebama lokalnih anestetika, maksimalna preporučena dnevna doza za izloženost anilinima je daleko prekoračena. Stalna ponavljajuća dentalna i medicnska njega moze održati velike anilinske doze za duže vrijeme. Još gore je što se lokalni anestetici daju injekcijom, **direktno u krv, i zaobilazeći sve prirodne prepreke**, u stomačno-želučanoj apsorpciji, i jetrenoj detoksifikaciji. 1 mililitar – 1ml (1cc) 2% lidokaina porizvodi 10mg 2,6 dimetilanilina sa maksimalnom apsorpcijom. Hirurzi daju oko 50ml (50cc) 2% lidokaina (500mg 2,6 dimetilanilina) za rutinsku ortopedsku proceduru ili kod operacije vena. Zubari mogu injektovati 14ml (14cc) 2% lidokaina, što odgovara 140mg dimetilanilina za vađenje zuba ili dozu 5-8ml 2% lidokaina sedmično kroz 6 mjeseci za potpunu zubnu rekonstrukciju (50-80mg 2,6 dimetilanilina sedmično ili oko 1,2g do 3,8g u periodu preko 6 mjeseci).

Neki anilinski derivati iz lokalnih anestetika se nalaze u **pesticidima i duhanu.** KOLIČINA 2,6 DIMETILANILINA U JEDNOJ NEFILTRIRANOJ CIGARETI JE 102 NANOGRAMA. (Napomena 1 miligram je milion nanograma). TAKO, DA JE POTREBNO DA PUŠITE KUTIJU CIGARETA BEZ FILTERA (20 CIGARETA) DNEVNO, OTPRILIKE 13 GODINA PA DA INHALIRATE JEDNAKU KOLICINU 2,6 DIMETILANILINA KOJI DOBIJETE KROZ JEDNU DOZU INJEKCIJOM 2% LIDOKAINA (1 DOZA LOKALNOG ANESTETIKA).

Efekat na rak dojke kod ljudi koji su ponavljano bili izloženi anilinu kroz punu rekonstrukciju zuba i usta nikad nije proučen. Nikada nije bila predmet istrage potencijalna uloga izloženosti lokalnim anesteticima u razvoju raka dojke. Medjutim pregled podataka pojave raka dojke i korištenja lokalnih anestetika može dati objašnjenje za obrađene podatke i utvrditi rizične faktore:

1.) Lidokain se počeo široko koristiti u Engleskoj 1948. i 1949. godine, deset godina prije njegove široke upotrebe u Americi 1958-1959. Stopa smrtnosti od raka dojke u ovim zemljama dostigla je vrhunac 22-25 godina poslije uvođenja i upotrebe lidokaina, i dostigla, odnosno održala stabilnu stopu nakon toga. U Engleskoj je vrhunac smrtnosti od raka dojke prethodio 10 godina u odnosu na Ameriku. U obje zemlje grafički prikaz pokazuje standardne farmakološke toksikoloske krive - linije.

2.) Ocjena podataka pojave raka dojke od 1940. godine otkriva ravnu liniju grafičkog prikaza koja mijenja nagib u 1982 godini, što pokazuje povećanu stopu pojave raka dojke.

3.) Poznato je da žene sa visokim socioekonomskim statusom imaju veći rizik od pojave raka dojke, od žena sa nižim socioekonomskim statusom. Visočiji ekonomski status omogućava povećanu upotrebu kozmetičke stomatologije, odnosno više stomatoloških intervencija, kao i biranih medicinskih procedura, kao i veći pristup dentalnoj i medicinskoj njegi, što vodi do većeg izlaganja na anilinu baziranim lokalnim anesteticima.

4.) Žene koje se nikad nisu udavale, također, imaju povećan rizik od obolijevanja od raka dojke, tako sto češće sebe izlažu medicinskim i dentalnim tretmanima (da bi ostale ljepše), ponovo povećavajući izlaganje lokalnim anesteticima.

5.) Značajno povećanje rizika pojave raka dojke zabilježeno je u razvijenijim zemljama, što može biti povezano sa poboljšanim pristupom medicini i stomatologiji, a što opet uključuje povećanu upotrebu lokalnih anestetika.

6.) Naš istraživački tim primjetio je jednu zajedničku karakteristiku kod 30 pacijenata oboljelih od raka, koji su analizirani u jednoj lokalnoj bolnici. Kod svakog pacijenta pregledana je dentalna historija – evidencija, tokom totalnog skeniranja tijela, a što je pokazalo da su pacijenti imali krunice, plombe, mostove i bili izloženi drugim dentalnim tretmanima. Svaki od ovih pacijenata je prošao od 12 do 28 dentalnih procedura (krunice mostovi plombe isl..) tokom kojih je bilo potrebno upotrijebiti u kontinuitetu mnogo lokalnih anestetika. Je li ovo izlaganje anilinu iz lokalnih anestetika glavni faktor dobijanja raka kod ovih pacijenata?

Bilješke:

1. Claus EB, Risch N, Thomspon WD. Genetic Analysis of Breast Cancer in the Cancer and Steroid Hormone Study. *Am J Hum Genet* **48**:232-242, 1991.

2. Newman B, Austin MA, Lee M, King MC. Inheritance of human breast cancer; evidence for autosomal dominant transmission in high-risk families. *Proc Natl Acad Sci* **85**:3044-3048; 1988.

3. Page HS, Asire AJ. *Cancer rates and risks, 3rd edition*. NIH Publication 85-691, April, 1985.

4. Rowell S, Newman B, Boyd J, King MC. Inherited predisposition to breast and ovarian cancer. *Am J Hum Genet* **55**:861-865, 1994

5. Shimkin MB, Triolo VA. History of chemical carcinogenesis: some prospective remarks. *Prog ExD Tumor Res* **11**:1-20, 1969.

6. Gehrmann GH. Papilloma and carcinoma of the bladder in dye workers. *JAMA* **107**:1436-1440, 1936.

7. Haddow A, Kon GAR. Chemistry of carcinogenic compounds. *Brit Med Bulletin* **4** (5-6):314-325, 1947.

8. Nickel AA. *Circular dichroism as a bioassay technique for the screening of sodium channel active molecules*. PCT US93 05792.

9. Butterworth JF, Strichartz GR. Molecular mechanisms of local anesthetics: a review. *Anesthesiology* **72**:711-734, 1990.

10. Unwin N. Acetylcholine receptor channel imaged in the open state. *Nature* 373:37, 1/95.

11. Galzi JL, Revah F, Bessis A, Changeux JP. Functional architecture of the nicotinic acetylcholine receptor. *An Rev Pharmacol* **31**:37-72, 1991.

12. Nickel AA. Regional anesthesia. *OMS Surgery Clinics of North America* **5** (1): 17-24, 1993.

13. FDA Center for Drug Evaluation and Research, Pilot Drug Evaluation Staff, Anesthetic and Life Support Drugs Advisory Committee, meeting transcript, 6/10/94.

14. Hecht SS, EI-Bayoumy K, Rivenson A, Fiala E. Comparative carcinogenicity of o-toluidine hydrochloride and onitrosotoluiene in F-344 rats. *Cancer Lett* **16**:103-108, 1982.

15. Weisburger E, Russfield A, Homburder F, Weisburger J, Boger E, et al. Testing of twenty-one environmental aromatic amine or derivatives for long-term toxicity or carcinogenicity. *J Environ Pathol Toxicol* **2**:325-356, 1978.

16. Bryant MS, Simmons HF, Harrell RE, Hinson JA. Hemoglobin adducts of 2,6-dimethylaniline in cardiac patients administered lidocaine. *J of Carcinogenesis*, in press.

17. Covino BG, Vassallo HG. *Local anesthetics: mechanisms of action and clinical use*. Grune & Stratton, 1976.

18. Keen;ighan JB, Boyes RN. The tissue distribution, metabolism and excretion of lidocaine in rats, guinea pigs, dogs and man. *J Pharmol exp Ther* **180**:454-463, 1972.

19. Nickel AA. A retrospective study of paresthesia of the dental alveolar nerves. *Anesth Prog* **37**:42-45, 1990.

20. Ames BN, McCann J, Yamasaki E. Methods for detecting carcinogens and muta.dens with the Salmonella/mammalianmicrosome mutagenicity test. *Mutations Res* **31**:347-64; 1975.

21. EMLA Cream, package insert. Astra Pharm. Products, Westborough, MA 0 00425RO4 iss. 2/93.

22. Boring CC, Squires TS, Tong T. Cancer statistics, 1993. *CA-A Cancer J for Clin* **43**:7-26, 1993.

23. Dutkiewicz T, TI-0-trowski J. Experimental investigations on the quantitative estimation of aniline absorption in man. *Pure ADDI Chem* **3**:319-323, 1961.

24. Nickel AA. Correlation of ion channel biochemical function with carcinogenesis. *Proc AACR* **35**:138 (abstr 823), 1994. 25. Patrianakos C, Hoffmann D. Chemical studies on tobacco smoke LXIV. On the analysis of armomatic amines in cigarette smoke. *J Analytical Toxicology* **3**:150-154, July/Aug, 1979.

25. Patrianakos C. Hoffmann D. Chemical studies on tobacco smoke LXIV. On the analysis of aromatic amines in cigarette smoke. J Analytical Toxicology 3:150-154, July/Aug, 1979.

26. Pogrel A. a private communication with the Chairman, OMS, UC, San Francisco, CA.

27. Miller BA, Feuer EJ, Hankey BF. Recent incidence trends for breast cancer in women and the relevance of early detection: an update. *Ca-A Cancer Journal for Clinicians* **43**:27-41, 1993.

28. Cohort E. Socioeconomic distribution of cancer of the female sex organs in New Haven. *Cancer* **8**:34-41; 1955.

29. Fraumeni JF Jr., Lloyd JW, Smith EM, et al. Cancer mortality among nuns: role of marital status in etiology of neoplastic disease in women. *J Natl Cancer Inst* **42**: 455-68; 1969.

30. Kelsey JL, Horn-Ross PL. Breast cancer: magnitude of the problem and descriptive epidemiology. *Epid Rev* **15** (1): 716, 1993.

31. Hueper WC. *Occupational Tumors and Allied Diseases*, Charles C. Thomas publisher, Baltimore, MD, 1942.

32. Ruschig et al. *3-aminoacylamino thiophenes*. U.S. Patent #3,855,243. 12/17/74.

33. O'Donoghue JL. *Neurotoxicity of Industrial and Commercial Chemicals, Vol II*. CRC Press, Inc., Boca Raton, Florida, 1985. Reynolds JEF. *Martindale The Extra Pharmacopoeia*. Pharmaceutical Press, London, 1993.

34 Reynolds JEF. Martindale The Extra Pharmacopoeia. Pharmaceutical Press, London, 1993